



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference P159902PC-La	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP2003/009892	International filing date (<i>day/month/year</i>) 05 September 2003 (05.09.2003)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 06 September 2002 (06.09.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07K 14/47, C12N 15/12, A61K 38/17, G01N 21/00		
Applicant FORSCHUNGSVERBUND BERLIN E. V.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 1 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 05 April 2004 (05.04.2004)	Date of completion of this report 02 December 2004 (02.12.2004)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP2003/009892

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
 pages _____ 1-41 _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
 pages _____ 1-6, 8-15 _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages _____ 7 _____, filed with the letter of _____ 9.11.04
- ☒ the drawings:
 pages _____ 1-10 _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the sequence listing part of the description:
 pages _____ 1-6 _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☒ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☒ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☒ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☒ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-6, 9-15	YES
	Claims	7, 8	NO
Inventive step (IS)	Claims	1-6, 9-15	YES
	Claims	7, 8	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-15	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations**1. Amended claim 7 (PCT Article 34)**

The applicant has submitted two different amended versions of claim 7 as alternatives. The submission does not, however, indicate on which version the international preliminary examination should be based.

Irrespective thereof, neither version of the claim is admissible pursuant to PCT Article 34(2)(b). In the opinion of the International Preliminary Examining Authority, what is involved is not a disclaimer in formal terms, because rather than excluding specific recognition molecules that come under the scope of the claim, the submission redefines the molecules as a group that recognizes specific regions of the polypeptide. The addition of the last half-sentence serves to create one claim for each subgroup of recognition molecules, for which, in this form, there is no basis in the original application.

Therefore, this preliminary evaluation has been based on the original claim 7.

2. Right of priority

The present application claims the priority of two applications. The first priority application describes AKAP18 delta and the measuring system using FRET. The second priority application appears to correspond to the later international application. The International Preliminary Examining Authority is of the opinion that only claim 14 has no basis in the first application.

3. Novelty (PCT Article 33(2))

Trotter *et al.* describes antibodies and DNA samples that identify conserved regions or domains of AKAPs. These come under the scope of claims 7 and 8.

The rest of the claims are novel.

The prior art (Klussmann 2000 and 2001) discloses the isolation of an AKAP18 delta protein from IMCD cells. The protein is described as being longer than AKAP18 gamma and contains the same RII bonding site as AKAP18 gamma. This protein was isolated from rat renal cells by screening a cDNA library. Therefore, it could initially be assumed that the protein disclosed as having an Mw of 42 to 45 kD and designated as an AKAP δ protein is identical to the protein claimed here. According to the additional available technical information, however, this is not the case.

4. Inventive step (PCT Article 33(3))

The present application describes a molecule designated as an AKAP molecule that is used to anchor PKA to specific subcellular structures. The molecule co-localizes with

AQP2 in renal cells, on the one hand, and with specific receptors and Ca²⁺ channels in cardiac muscle cells, on the other. The molecule can be used to study the interaction between AKAPs and PKAs.

Since XP009024324 and XP0022676810 are misleading, Klusmann et al. 1999 (XP002267812) (D1) is regarded as the closest prior art. This document describes the search for proteins associated with AQP2. The document describes several candidate molecules with Mws of 35 kD, 70-80, 85, and >120 kD.

The technical problem to be solved can be regarded as that of identifying the AKAP associated with AQP2. The solution is the molecule with SEQ ID No. 1.

The International Preliminary Examining Authority is of the opinion that the present solution is inventive, since the Klusmann publications cited above describe a different molecule. D1 also does not appear to suggest a molecule with the characteristics of AKAPs. Proceeding from D1, a person skilled in the art would have concentrated on the bands described therein.

Therefore, claims 1 to 6 and 9 to 15 are regarded as inventive.

5. Clarity (PCT Article 6)

The term "functionally analogous" in claims 1b and 1d can be interpreted in different ways. According to pages 8-9 of the description, such a molecule is meant to have analogous behavior. This definition is far from clear because already in renal and cardiac cells alone, the molecule has various and possibly still other functions.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 03/09892

Furthermore, the molecule is meant to have analogous but not necessarily identical functions.

VERTRAG ÜBER INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 03 DEC 2004

WIPO

PCT

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts P159902PC-La	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/09892	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 05.09.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 06.09.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07K14/47		
Anmelder FORSCHUNGSVERBUND BERLIN E.V., et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.



2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

- ☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 1 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Bescheids
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 05.04.2004	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 02.12.2004
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Stolz, B Tel. +49 89 2399-8416 

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

Beschreibung, Seiten

1-41 veröffentlichte Fassung

Sequenzen, Seiten

1-6 veröffentlichte Fassung

Ansprüche, Nr.

1-6, 8-15 veröffentlichte Fassung

7 eingegangen am 09.11.2004 mit Schreiben vom 09.11.2004

Zeichnungen, Blätter

1-10 veröffentlichte Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbaren **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☒ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☒ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☒ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☒ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/09892

- ☐ Beschreibung, Seiten:
☐ Ansprüche, Nr.:
☐ Zeichnungen, Blatt:
5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).
- (Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)*
6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:
- V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**
1. Feststellung
- | | |
|--------------------------------|------------------------|
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 1-6,9-15 |
| | Nein: Ansprüche 7,8 |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche 1-6,9-15 |
| | Nein: Ansprüche 7,8 |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche: 1-15 |
| | Nein: Ansprüche: |
2. Unterlagen und Erklärungen:
- siehe Beiblatt**

1. Geänderter Anspruch 7 (Art. 34 PCT)

Der Anmelder hat in alternativer Form zwei geänderte Ansprüche 7 eingereicht. Der Eingabe läßt sich aber nicht entnehmen, welcher Anspruch der internationalen vorläufigen Prüfung zugrunde gelegt werden soll.

Unabhängig davon sind aber beide Ansprüche nach Art. 34 (2)(b) PCT nicht zulässig. Formell handelt es sich nach Ansicht der IPEA nicht um einen Disclaimer weil nicht bestimmte, unter die Ansprüche fallende Erkennungsmoleküle ausgenommen werden, sondern die Moleküle neu als eine Gruppe definiert werden, die bestimmte Regionen des Polypeptids erkennen. Durch das Hinzufügen des letzten Halbsatzes entsteht deshalb jeweils ein Anspruch für eine Untergruppe von Erkennungsmolekülen, für die es in dieser Form in der ursprünglichen Anmeldung keine Basis gibt.

Daher wird dieser vorläufigen Beurteilung der ursprüngliche Anspruch 7 zugrunde gelegt.

2. Prioritätsrecht

Die vorliegende Anmeldung beansprucht Prioritätsrechte aus zwei Anmeldungen. Die erste Prioritätsanmeldung beschreibt AKAP18 delta und das Messsystem mittels FRET. Die zweite Prioritätsanmeldung scheint der späteren internationalen Anmeldung zu entsprechen. Die IPEA ist der Ansicht, dass nur Anspruch 14 keine Basis in der ersten Anmeldung hat.

3. Neuheit (Art. 33(2) PCT)

Trotter et al. beschreibt Antikörper und DNS Proben, die konservierte Regionen oder Domänen von AKAPs erkennen. Diese fallen unter die Ansprüche 7 und 8.

Die restlichen Ansprüche sind neu.

Der Stand der Technik (Klussmann 2000 und 2001) offenbart die Isolation eines AKAP18 delta genannten Proteins aus IMCD Zellen. Das Protein wird beschrieben als länger als AKAP18 gamma und enthält die gleiche RII Bindungsstelle wie dieses. Dieses Protein wurde durch Screenen einer cDNA Bibliothek aus Rattennierenzellen isoliert. Man könnte deshalb zunächst davon ausgehen, dass das mit einem Mw von 42 kD bzw. 45 kD offenbarte, als AKAP δ bezeichnete Protein, mit dem hier beanspruchten Protein identisch ist. Nach vorliegenden, zusätzlichen technischen Informationen ist dies aber nicht der Fall.

4. Erfinderische Tätigkeit (Art. 33(3) PCT)

Die vorliegende Anmeldung beschreibt ein als AKAPd bezeichnetes Molekül, das zur Verankerung von PKA an bestimmten subzellulären Strukturen dient. Das Molekül kolokalisiert einerseits mit AQP2 in Nierenzellen und andererseits mit bestimmten Rezeptoren und Ca²⁺ Kanälen in Herzmuskelzellen. Das Molekül kann benutzt werden, um die Interaktion von AKAPs mit PKAs zu studieren.

Nachdem XP009024324 und XP0022676810 in die Irre führen, wird Klussmann et al 1999 (XP002267812)(D1) als nächstliegender Stand der Technik angesehen. Dieses Dokument beschreibt die Suche nach mit AQP2 assoziierten Proteinen. Das Dokument beschreibt mehrere Kandidatenmoleküle mit Mws von 35 kD, 70-80, 95, and >120 kD.

Das zu lösende technische Problem kann als die Identifikation des mit AQP2 assoziierten AKAPs definiert werden. Die Lösung ist das Molekül mit Seq ID 1.

Die IPEA ist der Ansicht, dass die vorliegende Lösung erfinderisch ist, da die weiter oben zitierten Publikationen von Klussmann ein anderes Molekül beschreiben. Ebensovienig läßt sich D1 ein Hinweis auf ein Molekül mit den Eigenschaften von AKAPd entnehmen. Der Fachmann hätte sich ausgehend von D1 auf die dort beschriebenen Banden konzentriert.

Daher werden die Ansprüche 1 bis 6 und 9 bis 15 für erfinderisch gehalten.

4. Klarheit (Art. 6 PCT)

Der Begriff "funktionsanalog" im Anspruch 1b und 1d kann verschieden interpretiert werden. Nach den Seiten 8/9 der Beschreibung soll ein solches Molekül analoges Verhalten zeigen. Diese Definition ist bei weitem nicht eindeutig weil das Molekül nur schon in Nieren- und Herzzellen unterschiedliche und möglicherweise noch weitere Funktionen hat. Zudem soll das Molekül analoge und nicht unbedingt identische Funktionen haben.

Legende:

- Neueinfügungen des Disclaimers unterstrichen
(nicht geänderte Ansprüche bleiben unverändert beibehalten)

**geänderter
Anspruch 7**

7. Erkennungsmolekül gerichtet gegen ein Nukleinsäuremolekül gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, einen Vektor gemäß Anspruch 4, eine Wirtszelle gemäß Anspruch 5 und/oder ein Polypeptid gemäß Anspruch 6, wobei das Erkennungsmolekül nicht mit konservierten Regionen des Polypeptides interagiert.

alternativ:

7. Erkennungsmolekül gerichtet gegen ein Nukleinsäuremolekül gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, einen Vektor gemäß Anspruch 4, eine Wirtszelle gemäß Anspruch 5 und/oder ein Polypeptid gemäß Anspruch 6, wobei das Erkennungsmolekül nicht mit dem C-Terminus des Polypeptids interagiert.

Best Available Copy